

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 47/48, 31/57	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/21570 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. April 2000 (20.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07711 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Oktober 1999 (13.10.99) (30) Prioritätsdaten: 198 48 303 14. Oktober 1998 (14.10.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖFERT, Peter [DE/DE]; Ordensmeisterstrasse 49A, D-12099 Berlin (DE). BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Eddastrasse 39A, D-13127 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: COMBINATION OF GESTAGENS AND SUGARS (54) Bezeichnung: KOMBINATION AUS NORPREGNAN DERIVATEN UND CYCLODEXTRIN (57) Abstract <p>The invention relates to a combination of at least one gestagen and a β-cyclodextrin or an γ-cyclodextrin or the derivatives of said cyclodextrins obtained by etherification or esterification of the free alcohol functions of cyclodextrin, wherein the gestagen is a bridged 4,17-C₂-steroid. The gestagen is preferably (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione. The cyclodextrin is preferably β-cyclodextrin. Said combination is used as medicament in the treatment of climacteric complaints and fertility control.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β-Cyclodextrin oder γ-Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei dass Gestagen ein 14,17-C₂-überbrücktes Steroid ist. Bevorzugt ist das Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion. Bevorzugt ist ein β-Cyclodextrin. Die Kombination wird als Arzneimittel zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und zur Fertilitätskontrolle eingesetzt.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

KOMBINATION AUS NORPREGNAN DERIVATEN UND CYCLODEXTRIN

Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem Zucker. Der Zucker stabilisiert das Gestagen dahingehend, daß die Acyloinumlagerung in der Seitenkette an den Atomen C₂₀ und C₂₁ sowie oxidative Zersetzung verhindert wird. Weiterhin umfaßt die Erfindung auch die Verwendung der Kombination als Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung von Kombinationen.

Stand der Technik

Aus der WO 96 / 02277 (Anmeldetag: 10. Juli 1996) sind Komplexe aus steroidal Sexualhormonen und Cyclodextrin bekannt. Allein der Komplex aus 17 α -Ethinyloestradiol und β -Cyclodextrin wird konkret beschrieben.

In der Publikation WO 96/20209 mit Anmeldetag vom 4. Juli 1996 werden allgemein Gestagene beschrieben. Dabei wird insbesondere auch ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion erwähnt. Gestagene werden zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden eingesetzt. Auch läßt sich die Fertilität mit diesen Gestagenen kontrollieren.

Gestagene mit einer α -Hydroxyketonstruktur in der Seitenkette unterliegen bei Lagerung einer Acyloinumlagerung. Dabei treten sterische Varianten auf. Diese Umlagerung wird durch viele pharmazeutische Hilfsstoffe (z.B. Lactose, Magnesiumstearat) beschleunigt.

Darüber hinaus treten Oxidationsreaktionen in verschiedenen Molekülpositionen auf.

Aufgabe und Lösung

Es stellt sich somit die Aufgabe, Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion gegen Zersetzung durch Acyloinumlagerung oder Oxidation zu schützen, ohne die pharmakologische Verträglichkeit und pharmazeutische Bearbeitung negativ zu beeinträchtigen.

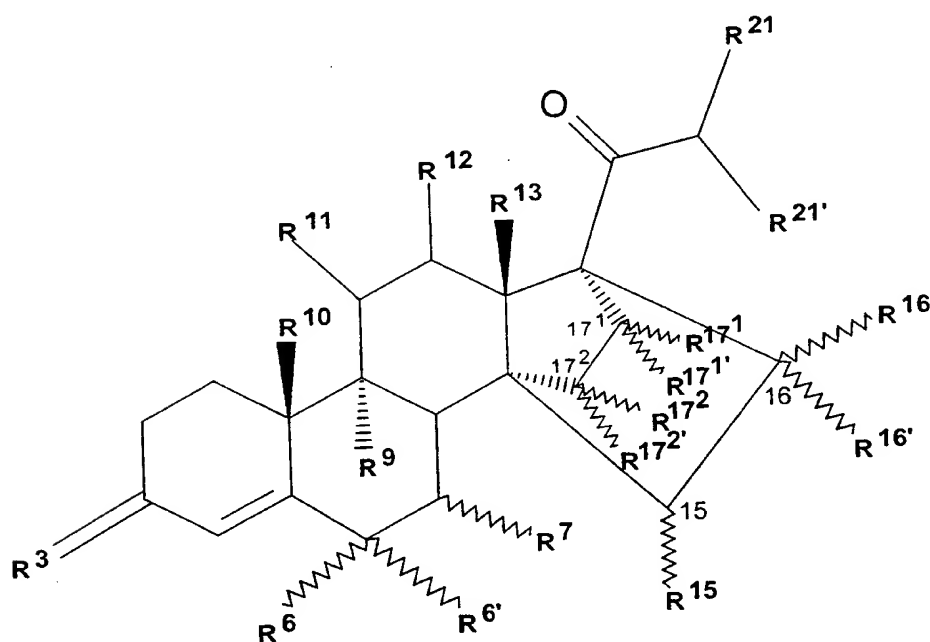
Die Aufgabe wird gelöst durch eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die

durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden,

wobei die Gestagene 14,17-C₂ - überbrückte Steroide sind, die zur Gruppe der Formel

I zählen:

5



(I)

10 worin

R^3 für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α- oder β-ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

15 $R^{6'}$ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C_1 - C_4 -Alkylrest, wobei dann $R^{6'}$ und R^7 eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

R⁷ für einen α- oder β-ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R^{6'} Wasserstoffatome darstellen, oder aber

20 R⁶ und R⁷ gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und R^{6'} für ein Wasserstoffatom oder

R^6 und $R^{6'}$ gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R^7 für ein Wasserstoffatom,

R^9 und R^{10} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R^{11} und R^{12} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

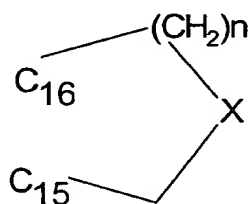
5 R^{13} für eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R^{15} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

R^{16} und $R^{16'}$ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder einen C_2 - C_4 -Alkenylrest oder gemeinsam für eine C_1 - C_3 -Alkylidengruppe

10 R^{15} und R^{16} für eine gemeinsame Bindung sowie $R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder

R^{15} und R^{16} gemeinsam für einen Ring der Teilformel



15

worin $n = 1$ und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie $R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom,

R^{171} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

R^{172} für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder einen C_2 - C_4 -Alkenylrest

20 $R^{171'}$ und $R^{172'}$ jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,

R^{21} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

$R^{21'}$ für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

25 Die Schlangenlinien $\backslash\backslash\backslash\backslash$ in den allgemeinen Formeln der vorliegenden Erfindung bedeuten, daß der betreffende Substituent sich in der α - oder β -Position an dem entsprechenden Kohlenstoffatom befinden kann.

Bei den vorstehend als mögliche Substituenten genannten C₁-C₃-Alkylgruppen kann es sich um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder i-Propyl- und bei den C₁-C₄-Alkylgruppen zusätzlich um eine n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.-Butylgruppe handeln. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist in allen Fällen bevorzugt.

- 5 Im Falle des C₂-C₄-Alkenylrestes für R¹⁶, R^{16'} und/oder R¹⁷² handelt es sich um einen Vinyl-, Allyl- oder But-3-enylrest; der Vinylrest ist bevorzugt.

Spezielle Gestagene:

- 10 Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind Kombinationen aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden,

wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:

- 15 in der

R³ für ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome, und/oder

R⁶ für ein Wasserstoffatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest,

wenn R^{6'} und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

- 20 R^{6'} für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest,

wenn R^{6'} und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen und/oder

R¹⁶ und R^{16'} jeweils für ein Wasserstoffatom, jeweils für eine Methylgruppe oder der eine dieser beiden Substituenten für eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine Vinylgruppe

- 25 und der andere dieser beiden Substituenten für ein Wasserstoffatom stehen, oder

beide gemeinsam eine C₁-C₃-Alkenylgruppe bilden

und/oder

R¹⁷¹ und R¹⁷² unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine

- 30 Methylgruppe

und/oder

R^{171'} und R^{172'} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung und/oder

R²¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest sowie R^{21'} für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe stehen,
sowie die anderen Substituenten alle die in Formel (I) angegebenen
5 Bedeutungen haben können.

Mehr bevorzugt sind Kombinationen aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine
10 erhalten werden,

wobei das Gestagen zur Gruppe der folgenden Substanzen zählen:

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

15 14,17-Ethano-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dion

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

20 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion

14,17-Etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion;

14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

25 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion

21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

30 21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

35 15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

- 6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
6-Chlor -14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
6 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
6,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
5 15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
6-Chlor-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
10 16 α ,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
21-Hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
15 (17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
20 (17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion
25 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
30 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

- (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
 5 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
 10 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 15 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion

20

Wirksamkeit der Kombination:

Nach oraler Gabe bildet sich am gastrointestinalen Resorptions - Ort aus dem Komplex aus Gestagen und Zuckerderivat ein Gleichgewicht zwischen dem nicht - dissoziierten Komplex und den Einzelkomponenten. Dabei wird durch Verdrängung
 25 des Gestagens aus dem komplexierenden Zuckerderivat der freie Wirkstoff schnell freigesetzt und gelangt zur Resorption. Das Zuckerderivat hingegen wird nicht resorbiert und unverändert über den Darm ausgeschieden. Die pharmakologische Wirkung des Gestagens ist in WO96/20209 beschrieben.

Im Gestagenrezeptor - Bindungstest auf gestagene Wirkung unter Verwendung von
 30 Cytosol aus Kaninchenuterushomogenat und von ^3H -Progesteron als Bezugssubstanz zeigen das Gestagen eine sehr starke Affinität zum Gestagenrezeptor. Im Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel (I) eine sehr hohe gestagene Wirksamkeit.

Zusätzlich zur sehr hohen gestagene Wirksamkeit im Schwangerschaftserhaltungstest zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel I im Gegensatz zur bereits bekannten Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion aber größtenteils auch nach oraler Gabe eine gute gestagene Wirkung.

5 Aufgrund ihrer hohen gestagene Wirksamkeit können die Gestagene der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen dem neuen Komplex offen.

10 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Komplexen in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg, berechnet als freies Gestagen pro Tag betragen. Geeignete Dosierungen können routinemäßig bestimmt werden, zum Beispiel durch Bestimmung der Bioäquivalenz gegenüber einem bekannten Gestagen für eine bestimmte Verwendung, beispielsweise eine Menge, die bioäquivalent zu 0,030 bis
15 0,150 mg Levonorgestrel für die Kontrazeption ist. Diese Eichung gilt auch für die weiteren Angaben der Dosierungen zu den Gestagenen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis
20 wird vorzugsweise einmalig verabfolgt. Neben der oralen ist z.B. auch eine transdermale Verabreichung möglich.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275) oder
25 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) in Betracht.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Die neuen Kombination aus mindestens einem Gestagen der Formel I und aus einem β
30 – Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, können auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden. Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Kombinationen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung,
35 Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Kombinationen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die transdermale Applikation sind insbesondere Matrix- oder Membranpflaster geeignet.

Die Kombinationen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden; die Freisetzungsrates der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Die Herstellung der Gestagene ist in der WO 96/20209 (Publikationsdatum 4. Juli 1996) ausführlich beschrieben.

Bevorzugt ist eine Kombination mit dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

Cy Iodextrine:

β – Cyclodextrin, γ - Cyclodextrin und Derivate dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine

erhalten werden, sind beschrieben in J. Pharm. Sci. 74 (1985) S. 987-990 oder Int. J. Pharm. 29 (1986) S. 73-82.

Mehr bevorzugt ist eine Kombination aus einem Gestagen und einem Cyclodextrin, wobei das Cyclodextrin ein β -Cyclodextrin ist.

Am meisten bevorzugt ist die Kombination aus dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und dem β -Cyclodextrin.

10

Vorteile:

15

Werden Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit Hilfsstoffen wie Lactose, Maisstärke, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Polyvidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Dicalciumphosphat und Maltodextrin vermengt, so ist ein beschleunigter Abbau festzustellen. Hierbei handelt es sich um eine Acyloinumlagerung. Dabei entsteht eine Mischung aus zwei Paaren von Diastereomeren mit jeweils getauschten Positionen der Ketogruppe und der Hydroxylgruppe am C₂₀ und C₂₁ Atom. Von den vier möglichen Strukturen entspricht lediglich eine der zuvor genannten Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

20

25

So verringert sich bei einer Lagerung bei 25 °C (60% rel. Feuchte) über 3 Monate der Gehalt an nicht komplexiertem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion auf unter 90% des Startwertes, wenn die Substanz (i) entweder mit den Hilfsstoffen Lactose, Maisstärke, modifizierte Maisstärke, Polyvidon 25,000 und Magnesiumstearat (ii) oder mit den Hilfsstoffen mit Mannitol, Hydroxypropylmethylcellulose und Magnesiumstearat tablettiert wird. Auch die Formulierungen mit den Hilfsstoffen (iii) direkttablettierbares Mannitol oder (iv) mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat oder (v) Glyceryltribehenat zeigen einen vergleichbaren Abbau der Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

30

Durch die erfindungsgemäße Kombination (Komplexierung des Gestagens mit β -Cyclodextrin) lassen sich Tabletten erhalten, die trotz Lagerung bei den kritischen Temperaturen einen Wirkstoffgehalt aufweisen, welcher nach 6-monatiger Lagerung bei 40°C, 75% relativer Feuchte im offenen Standglas noch über 90% des Startwertes bleibt.

35

Weitere Ausführungsformen zu Cyclodextrinen

Vorteilhaft ist eine erfindungsgemäße Kombination, bei der das Cyclodextrin und das Gestagen

- 5 beim β - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin, $n \geq 1$) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin), und
beim γ - Cyclodextrin ebenfalls in einem Komplex 1 : n ($n \geq 1$) (Gestagen : Cyclodextrin) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).

- 10 Neben der Stabilitätserhöhung läßt sich die Stöchiometrie der Komplexbildung ermitteln. Dabei ist offensichtlich, daß die Komplexbildung bei den Komplexen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und γ - Cyclodextrin im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) stattfindet. Vorteilhaft ist ein Komplexierungsverhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).

- 15 Bei dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β - Cyclodextrin liegt ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) vor.

- Derartige Komplexe weisen ein zum Teil niedrigeres Löslichkeitsprodukt als das Steroid allein auf. Somit können die Komplexe durch eine Fällungsreaktion (z.B.
20 Copräzipitation) dargestellt werden.

Weitere Ausführungsformen als Arzneimittel

- Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Kombination als Arzneimittel. Die Wirkung der
25 Substanzen ist zuvor beschrieben (vgl. WO96/20209).

Mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend einen erfindungsgemäße Kombination einschließlich pharmazeutischer Trägerstoffe und Hilfsstoffe.

30

Noch mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine erfindungsgemäße Kombination zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.

35

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von erfindungsgemäßen Kombinationen zusammen mit pharmakologischen Hilfs- und Trägerstoffen, die physiologisch verträglich sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Solche Hilfs- und Trägerstoffe sind in Remington's
5 Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980) beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen die Wirkung in den zuvor genannten Test bei Konzentrationen von 0,1 bis 1000 ng/ml des Gestagens.

10 Für die therapeutische Wirkung ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der verwendeten Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände ab. Im allgemeinen sind jedoch bei Tieren zufriedenstellende
15 Resultate zu erwarten bei täglichen Dosen an Gestagen von 1 bis 3000 µg/kg Tierkörpergewicht. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise Menschen, beträgt eine empfohlene tägliche Dosis an Gestagen 0,1 bis 200 mg. Bevorzugt sind Werte von 0,3 bis 60mg pro Tag, mehr bevorzugt 1 bis 20 mg pro Tag und am meisten bevorzugt 2 bis 10 mg pro Tag.

20 Die Erfindung liefert weiterhin

- (i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterische Beschwerden;
- (ii) ein Verfahren zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welches Verfahren
25 eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;
- (iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen
30 und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Die Erfindung liefert weiterhin

- (i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie
35 Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie;

(ii) ein Verfahren zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie, welches Verfahren eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

Weitere Ausführungsformen als orales Kontrazeptivum

Die Erfindung umfaßt eine erfindungsgemäße Kombination für die Fertilitätskontrolle.

Aufgrund ihrer hohen gestagenen Wirksamkeit können die neuen Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen den neuen Verbindungen offen.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Kombination in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag, berechnet als freies Gestagen betragen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275) oder $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha,17\beta$ -triol (WO 91/08219) in Betracht.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Weitere Ausführungsformen als Stabilisierungsverfahren

Vorteilhaft ist ein Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I unter Verwendung von einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden. Der bevorzugte Komplex aus Gestagen und Cyclodextrin ist der Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β - Cyclodextrin.

Bevorzugt ist ein Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen und von einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin unter Verreiben als Trockenmischung. Röntgenspektren des Pulvers, welches als Trockenmischung hergestellt wurde, zeigen, daß die Komplexierung partiell bereits vorliegt, jedoch noch nicht vollständig vollzogen worden ist. Diese Komplexierung bereits als Trockenmischung ist überraschend.

Mehr bevorzugt ist die Darstellung der Komplexe durch Fällungsreaktion, z.B. Copräzipitation, indem zu einer wässrigen Cyclodextrinlösung eine ethanolische Lösung des Gestagens zugetropft wird. Die durch Fällung hergestellten Komplexe aus Gestagenen und Cyclodextrin können vor der Formulierung zum Arzneimittel durch

geeignete Vermahlungstechniken, z.B. die der Luftstrahlvermahlung, auf die gewünschte Partikelgrößenverteilung gebracht werden.

5 Bevorzugt zur Herstellung der Formulierung ist eine Verkapselung oder Granulierung und anschließende Tablettierung.

Mehr bevorzugt ist ein Verfahren der Direkttablettierung des Komplexes aus einem Gestagen mit β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen. Dabei wird auf Granulierungsschritte verzichtet. Ein Granulierungsschritt beinhaltet die Gefahr, daß der Cyclodextrin - Komplex zerstört
10 würde, indem das Steroid aus dem Cyclodextrin - Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direkttablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeführt.

B ispiel

Die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und aus β - und γ -Cyclodextrin wurden in folgender Weise hergestellt:

- 5 19 mmol des Cyclodextrins wurden in 610 ml 45°C warmem Wasser gelöst und innerhalb von 30 min 7,6 mmol ZK 187226, gelöst in 10 ml Ethanol zugetropft. Mit weiteren 5 ml Ethanol wurde nachgespült, auf Raumtemperatur abkühlen lassen, 24h bei RT gerührt, 2h im Eisbad (2 °C) gerührt und der Niederschlag über eine G2-Fritte abgesaugt. Der erhaltene Komplex wurde anschließend noch 2 mal mit je 50 ml
10 Eiswasser und einmal mit eiskaltem Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Exsikator über Phosphorpentoxid wurde der Komplex durch Karl-Fischer-Wasserbestimmung, HPLC, DSC und Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert.

- Die Tatsache, daß selbst nach der vergleichend durchgeführten bloßen Verreibung
15 eine deutliche Veränderung sowohl im Röntgenpulverspektrum als auch in der DSC beobachtet wird, deutet darauf hin, daß eine partielle, aber nicht vollständige Komplexierung bereits bei der Verreibung von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit β - oder γ -Cyclodextrin stattfindet.

- Aus den hergestellten Cyclodextrinkomplexen von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion wurden nun nach Vermahlung der
20 Komplexe Tabletten hergestellt. Für die Tablettierung ist von Bedeutung, daß sie als Direkttablettierung durchgeführt wird, ohne einen Granulierschritt. Ein solcher Granulierungsprozess würde nämlich die Gefahr beinhalten, daß die Cyclodextrinkomplexe zerstört werden, indem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-
25 4,9,15-triene-3,20-dion aus dem Cyclodextrin Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direkttablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeführt.

- 30 Die hergestellten Tabletten sowie eine aus nicht komplexiertem Wirkstoff hergestellte Formulierung und die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β - und γ -Cyclodextrin wurden zur Stabilitätsprüfung eingelagert und der Gehalt an (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion (bei den Tabletten bezogen auf den

Sollgehalt von 0,1mg Wirkstoff pro Tablette, bei den Komplexen als Massenprozent) nach 1,5 und 3-monatiger Lagerung bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 bis 5 dargestellt.

Die aus den β - Cyclodextrin- und γ - Cyclodextrin - Clathraten zeigen im Vergleich zu den mit unkomplexiertem Wirkstoff hergestellten Tabletten eine deutlich verbesserte Stabilität. Das β - Cyclodextrin - Clathrat zeigt die beste Stabilisierung, ist in guter Qualität herstellbar und auch ökonomisch gegenüber γ - Cyclodextrin zu bevorzugen. Aufgrund der Ergebnisse der 3 Monats-Auslagerung ergibt sich für die mit dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β -Cyclodextrin hergestellten Tabletten eine für eine Marktformulierung ausreichende Stabilität.

Tabelle 1: β - Cyclodextrin - Clathrat Tabletten

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	97.0% (1.0%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.4% (0.8%)	97.0% (0.6%)	96.7% (0.7%)	95.5% (1.8%)	93.5% (0.9%)	92.9% (0.7%)	89.7% (0.8%)
3	97.0% (0.8%)	97.1% (1.0%)	96.6% (0.7%)	95.2% (0.5%)	91.8% (1.0%)	92.6% (1.2%)	89.0% (1.7%)

Tabelle 2: γ -CD-Clathrat Tabletten

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	93.0% (8.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.9% (2.6%)	99.4% (2.5%)	98.8% (2.7%)	98.5% (3.6%)	95.1% (7.3%)	90.0% (4.7%)	85.1% (5.1%)
3	99.8% (4.2%)	96.5% (3.9%)	99.9% (5.7%)	97.9% (3.4%)	88.7% (3.0%)	77.1% (4.7%)	79.1% (1.6%)

5

Tabelle 3: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion Tabletten

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	100.1% (0.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	nicht untersucht	90.6% (0.5%)	80.3% (0.3%)	26.6% (0.8%)	27.9% (1.1%)	0.3% (1.7%)	0.1% (14.3%)
3	101.2% (0.5%)	80.1% (0.6%)	63.9% (1.0%)	8.5% (5.2%)	14.1% (4.1%)	0.3% (68.0%)	0.1% (65.6%)

10

Tabelle 4: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion - β -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in %

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	12.5% (0.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	12.5% (0.7%)	nicht untersucht	12.5% (0.4%)	nicht untersucht	12.4% (0.9%)	nicht untersucht	12.3% (0.8%)
3	12.5% (0.5%)	nicht untersucht	12.5% (0.3%)	nicht untersucht	12.6% (0.3%)	nicht untersucht	12.3% (0.5%)

5

Tabelle 5: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion - γ -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in %

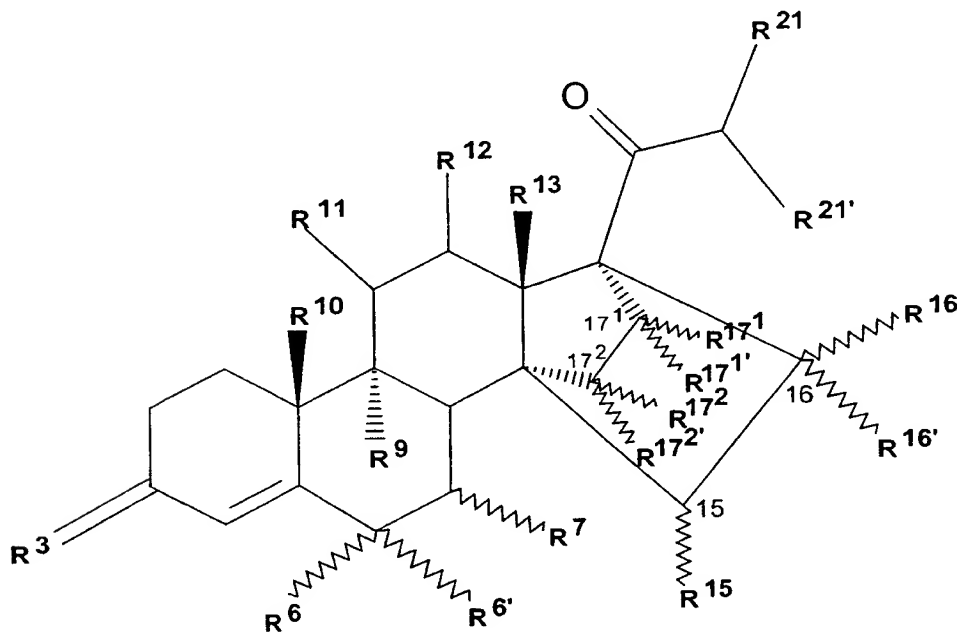
10

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	13.6% (2.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	13.8% (1.2%)	nicht untersucht	13.7% (0.8%)	nicht untersucht	13.3% (0.5%)	nicht untersucht	12.0% (1.3%)
3	13.9% (2.5%)	nicht untersucht	13.5% (1.3%)	nicht untersucht	13.0% (0.5%)	nicht untersucht	10.0% (1.1%)

r.F. = relative Luftfeuchte, eingestellt in der Klimakammer

Patentanspruch

1. Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei das Gestagen ein 14,17-C₂ - überbrücktes Steroid ist.
2. Kombination nach Anspruch 1, wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:



(I)

15 worin

R³ für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

$R^{6'}$ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C_1 - C_4 -Alkylrest, wobei dann $R^{6'}$ und R^7 eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

R^7 für einen α - oder β -ständigen C_1 - C_4 -Alkylrest, wobei dann R^6 und $R^{6'}$ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

R^6 und R^7 gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und $R^{6'}$ für ein Wasserstoffatom oder

R^6 und $R^{6'}$ gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R^7 für ein Wasserstoffatom,

R^9 und R^{10} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R^{11} und R^{12} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R^{13} für eine Methyl- oder Ethylgruppe,

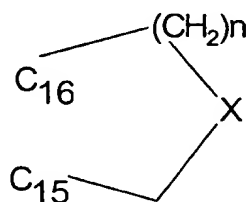
R^{15} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

R^{16} und $R^{16'}$ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest

oder einen C_2 - C_4 -Alkenylrest oder gemeinsam für eine C_1 - C_3 -Alkylidengruppe

R^{15} und R^{16} für eine gemeinsame Bindung sowie $R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder

R^{15} und R^{16} gemeinsam für einen Ring der Teilformel



worin $n = 1$ und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie $R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom,

R^{17^1} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

R^{17^2} für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder einen C_2 - C_4 -Alkenylrest

R^{17^1} und R^{17^2} jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,

R^{21} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

R^{21'} für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

3. Kombination nach Anspruch 2, wobei das Gestagen ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion ist.
5
4. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin ein β -Cyclodextrin ist.
- 10 5. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin und das Gestagen
beim β - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin, $n \geq 1$)
vorliegt, und
beim γ - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n ($n \geq 1$) (Gestagen : Cyclodextrin)
15 vorliegt.
6. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche als Arzneimittel.
7. Kombination nach Anspruch 6 als stabile orale Formulierung.
20
8. Kombination nach Anspruch 6 oder 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden.
9. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 5 für die
25 Fertilitätskontrolle.
10. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und Trägerstoffen.
30
11. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.

12. Verwendung einer Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie.

5 13. Verfahren zur Fertilitätskontrolle unter Verabreichung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 9.

14. Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I gemäß Anspruch 2 unter Verwendung von einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin oder
10 Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden.

15. Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen nach einem der Ansprüche 1 und 2 und von einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin unter Verreiben als
15 Trockenmischung oder durch Fällungsreaktion, vorzugsweise Copräzipitation.

16. Verfahren der Direkttablettierung von einem Gestagenkomplex nach einem der Ansprüche 1 und 2 mit einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/48 A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 20209 A (SCHERING AG) 4 July 1996 (1996-07-04) cited in the application page 90, line 6; claim 10 ---	1-16
Y	EP 0 349 091 A (HERMENS WALTER ADRIANUS JOSEPH ; MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE (NL) 3 January 1990 (1990-01-03) abstract claims 1-3 ---	1-16
A	EP 0 477 107 A (BESINS ISCOVESCO SA) 25 March 1992 (1992-03-25) abstract --- -/--	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2000

Date of mailing of the international search report

28/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/EP 99/07711

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 383 992 A (LIPARI JOHN M) 17 May 1983 (1983-05-17) abstract column 4, line 58 -column 5, line 5; claims 1,2 ---	1-16
Y	WO 96 02277 A (SCHERING AG ;TACK JOHANNES (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 1 February 1996 (1996-02-01) page 2; claim 1 ---	1-16
A	WO 90 01320 A (AMERICAN MAIZE PROD CO) 22 February 1990 (1990-02-22) claims 1,2; example 8 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Original Application No

PCT/EP 99/07711

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9620209	A	04-07-1996	DE 4447401 A	04-07-1996
			AU 692346 B	04-06-1998
			AU 4433896 A	19-07-1996
			BG 101554 A	30-09-1998
			CA 2208605 A	04-07-1996
			CN 1171115 A	21-01-1998
			CZ 9701954 A	18-03-1998
			EP 0799238 A	08-10-1997
			FI 972624 A	18-06-1997
			JP 10511379 T	04-11-1998
			LT 97106 A,B	27-10-1997
			LV 11954 A	20-01-1998
			LV 11954 B	20-06-1998
			NO 972927 A	22-08-1997
			NZ 298770 A	28-10-1999
			PL 320799 A	27-10-1997
			SI 9520137 A	28-02-1998
			SK 78897 A	10-12-1997
			US 5973172 A	26-10-1999
			US 5827842 A	27-10-1998
			ZA 9510923 A	04-07-1996
EP 0349091	A	03-01-1990	NL 8801670 A	01-02-1990
			US 5089482 A	18-02-1992
EP 0477107	A	25-03-1992	FR 2667070 A	27-03-1992
			AT 161732 T	15-01-1998
			DE 69128584 D	12-02-1998
			DE 69128584 T	30-07-1998
			WO 9204917 A	02-04-1992
US 4383992	A	17-05-1983	NONE	
WO 9602277	A	01-02-1996	DE 4426709 A	25-01-1996
			CA 2194979 A	01-02-1996
			EP 0771217 A	07-05-1997
			JP 10502912 T	17-03-1998
			US 5798338 A	25-08-1998
WO 9001320	A	22-02-1990	EP 0381747 A	16-08-1990
			HU 51287 A,B	28-04-1990
			JP 1922814 C	07-04-1995
			JP 2167228 A	27-06-1990
			JP 6043314 B	08-06-1994
			US 5376641 A	27-12-1994
			US 5229370 A	20-07-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07711

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K47/48 A61K31/57

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Tolle	Beitr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 20209 A (SCHERING AG) 4. Juli 1996 (1996-07-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 90, Zeile 6; Anspruch 10 ----	1-16
Y	EP 0 349 091 A (HERMENS WALTER ADRIANUS JOSEPH ;MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE (NL) 3. Januar 1990 (1990-01-03) Zusammenfassung Ansprüche 1-3 -----	1-16
A	EP 0 477 107 A (BESINS ISCOVESCO SA) 25. März 1992 (1992-03-25) Zusammenfassung ----- -/-	1-16

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. März 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT/EP 99/07711

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 383 992 A (LIPARI JOHN M) 17. Mai 1983 (1983-05-17) Zusammenfassung Spalte 4, Zeile 58 -Spalte 5, Zeile 5; Ansprüche 1,2 ----	1-16
Y	WO 96 02277 A (SCHERING AG ;TACK JOHANNES (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 1. Februar 1996 (1996-02-01) Seite 2; Anspruch 1 ----	1-16
A	WO 90 01320 A (AMERICAN MAIZE PROD CO) 22. Februar 1990 (1990-02-22) Ansprüche 1,2; Beispiel 8 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen für selbst Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07711

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9620209 A	04-07-1996	DE 4447401 A	04-07-1996
		AU 692346 B	04-06-1998
		AU 4433896 A	19-07-1996
		BG 101554 A	30-09-1998
		CA 2208605 A	04-07-1996
		CN 1171115 A	21-01-1998
		CZ 9701954 A	18-03-1998
		EP 0799238 A	08-10-1997
		FI 972624 A	18-06-1997
		JP 10511379 T	04-11-1998
		LT 97106 A,B	27-10-1997
		LV 11954 A	20-01-1998
		LV 11954 B	20-06-1998
		NO 972927 A	22-08-1997
		NZ 298770 A	28-10-1999
		PL 320799 A	27-10-1997
		SI 9520137 A	28-02-1998
		SK 78897 A	10-12-1997
		US 5973172 A	26-10-1999
		US 5827842 A	27-10-1998
		ZA 9510923 A	04-07-1996
EP 0349091 A	03-01-1990	NL 8801670 A	01-02-1990
		US 5089482 A	18-02-1992
EP 0477107 A	25-03-1992	FR 2667070 A	27-03-1992
		AT 161732 T	15-01-1998
		DE 69128584 D	12-02-1998
		DE 69128584 T	30-07-1998
		WO 9204917 A	02-04-1992
US 4383992 A	17-05-1983	KEINE	
WO 9602277 A	01-02-1996	DE 4426709 A	25-01-1996
		CA 2194979 A	01-02-1996
		EP 0771217 A	07-05-1997
		JP 10502912 T	17-03-1998
		US 5798338 A	25-08-1998
WO 9001320 A	22-02-1990	EP 0381747 A	16-08-1990
		HU 51287 A,B	28-04-1990
		JP 1922814 C	07-04-1995
		JP 2167228 A	27-06-1990
		JP 6043314 B	08-06-1994
		US 5376641 A	27-12-1994
		US 5229370 A	20-07-1993



4
7
J

7
1
1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/48 A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 20209 A (SCHERING AG) 4 July 1996 (1996-07-04) cited in the application page 90, line 6; claim 10	1-16
Y	EP 0 349 091 A (HERMENS WALTER ADRIANUS JOSEPH ; MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE (NL) 3 January 1990 (1990-01-03) abstract claims 1-3	1-16
A	EP 0 477 107 A (BESINS ISCOVESCO SA) 25 March 1992 (1992-03-25) abstract ----- -/-	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2000

Date of mailing of the international search report

28/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07711

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 383 992 A (LIPARI JOHN M) 17 May 1983 (1983-05-17) abstract column 4, line 58 -column 5, line 5; claims 1,2 ----	1-16
Y	WO 96 02277 A (SCHERING AG ;TACK JOHANNES (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 1 February 1996 (1996-02-01) page 2; claim 1 ----	1-16
A	WO 90 01320 A (AMERICAN MAIZE PROD CO) 22 February 1990 (1990-02-22) claims 1,2; example 8 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07711

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9620209 A	04-07-1996	DE 4447401 A	04-07-1996
		AU 692346 B	04-06-1998
		AU 4433896 A	19-07-1996
		BG 101554 A	30-09-1998
		CA 2208605 A	04-07-1996
		CN 1171115 A	21-01-1998
		CZ 9701954 A	18-03-1998
		EP 0799238 A	08-10-1997
		FI 972624 A	18-06-1997
		JP 10511379 T	04-11-1998
		LT 97106 A,B	27-10-1997
		LV 11954 A	20-01-1998
		LV 11954 B	20-06-1998
		NO 972927 A	22-08-1997
		NZ 298770 A	28-10-1999
		PL 320799 A	27-10-1997
		SI 9520137 A	28-02-1998
		SK 78897 A	10-12-1997
		US 5973172 A	26-10-1999
		US 5827842 A	27-10-1998
		ZA 9510923 A	04-07-1996
EP 0349091 A	03-01-1990	NL 8801670 A	01-02-1990
		US 5089482 A	18-02-1992
EP 0477107 A	25-03-1992	FR 2667070 A	27-03-1992
		AT 161732 T	15-01-1998
		DE 69128584 D	12-02-1998
		DE 69128584 T	30-07-1998
		WO 9204917 A	02-04-1992
US 4383992 A	17-05-1983	NONE	
WO 9602277 A	01-02-1996	DE 4426709 A	25-01-1996
		CA 2194979 A	01-02-1996
		EP 0771217 A	07-05-1997
		JP 10502912 T	17-03-1998
		US 5798338 A	25-08-1998
WO 9001320 A	22-02-1990	EP 0381747 A	16-08-1990
		HU 51287 A,B	28-04-1990
		JP 1922814 C	07-04-1995
		JP 2167228 A	27-06-1990
		JP 6043314 B	08-06-1994
		US 5376641 A	27-12-1994
		US 5229370 A	20-07-1993

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification⁷: A61K 47/48, 31/57 A1

(11) International publication number: WO 00/21570

(43) International publication date: April 20, 2000 (4/20/2000)

(21) International file number: PCT/EP99/07711

(22) International application date: October 13, 1999

(10/13/1999)

(30) Priority data: 198 48 303 October 14, 1998 (10/14/1998) DE

(71) Applicant (for all designated countries except the U.S.):

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178,
D-13342 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (only for the U.S.): HÖFERT, Peter
[DE/DE]; Ordensmeisterstrasse 49A, D-12099 Berlin (DE).

BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Eddastrasse 39A, D-13127 Berlin
(DE).

(81) Designated countries: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW, Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Published:

With international search report.

Before expiration of the time limit allowed for amendment of the claims. It will be republished if amendments are made.

(54) Title: COMBINATION THAT CONSISTS OF NORPREGNANE
DERIVATIVES AND CYCLODEXTRIN

(57) Abstract

The invention relates to a combination that consists of at least one gestagen and a β -cyclodextrin or γ -cyclodextrin or derivatives of these cyclodextrins, which are obtained by etherification or esterification of free alcoholic functions of the cyclodextrins, whereby the gestagen is a 14,17- C_2 -bridged steroid. The gestagen (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione) is preferred. A β -cyclodextrin is preferred. The combination is used as a pharmaceutical agent for treating menopausal symptoms and for birth control.

FOR INFORMATION ONLY

Codes used for identifying PCT member countries on the head sheets of the publications of international applications according to the PCT.

AL	Albania
AM	Armenia
AT	Austria
AU	Australia
AZ	Azerbaijan
BA	Bosnia-Herzegovina
BB	Barbados
BE	Belgium
BF	Burkina Faso
BG	Bulgaria
BJ	Benin
BR	Brazil
BY	Belarus
CA	Canada
CF	Central African Republic
CG	Congo
CH	Switzerland
CI	Ivory Coast
CM	Cameroon
CN	China
CU	Cuba
CZ	The Czech Republic
DE	Germany
DK	Denmark
EE	Estonia
ES	Spain
FI	Finland
FR	France
GA	Gabon
GB	United Kingdom
GE	Georgia
GH	Ghana
GN	Guinea
GR	Greece
HU	Hungary
IE	Ireland
IL	Israel
IS	Iceland
IT	Italy
JP	Japan
KE	Kenya
KG	Kyrgyzstan
KP	Democratic People's Republic of Korea
KR	Republic of Korea
KZ	Kazakhstan

LC St. Lucia
LI Liechtenstein
LK Sri Lanka
LR Liberia

LS Lesotho
LT Lithuania
LU Luxembourg
LV Latvia
MC Monaco
MD Republic of Moldova
MG Madagascar
MK the former Yugoslavian Republic of Macedonia
ML Mali
MN Mongolia
MR Mauritania
MW Malawi
MX Mexico
NE Niger
NL The Netherlands
NO Norway
NZ New Zealand
PL Poland
PT Portugal
RO Romania
RU Russian Federation
SD Sudan
SE Sweden
SG Singapore

SI Slovenia
SK Slovakian Republic
SN Senegal
SZ Swaziland
TD Chad
TG Togo
TJ Tajikistan
TM Turkmenistan
TR Turkey
TT Trinidad and Tobago
UA The Ukraine
UG Uganda
US United States of America
UZ Uzbekistan
VN Vietnam
YU Yugoslavia
ZW Zimbabwe

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis.2 and
Administrative Instructions, Sections 402 and 409)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)
23 February 2000 (23.02.00)Applicant's or agent's file reference
51603AWOM1XX

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP99/07711International filing date (day/month/year)
13 October 1999 (13.10.99)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al

The applicant is hereby **notified** of the following in respect of the priority claim(s) made in the international application.

1. ☒ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: 10 February 2000 (10.02.00), the following priority claim has been corrected to read as follows:
DE 14 October 1998 (14.10.98) 198 48 303
- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
- ☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:
2. ☐ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: , the following priority claim has been added:
- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
- ☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:
3. ☐ As a **result of the correction and/or addition** of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is:
4. ☐ **Priority claim considered not to have been made.**
- ☐ The applicant failed to respond to the Invitation under Rule 26bis.2(a) (Form PCT/IB/316) within the prescribed time limit.
- ☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).
- ☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4.10.
- The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish, together with the international application, information concerning the priority claim. See Rule 26bis.2(c) and the PCT Applicant's Guide, Volume I, Annex B2(IB).
5. ☐ In case where **multiple priorities** have been claimed, the above item(s) relate to the following priority claim(s):
6. A copy of this notification has been sent to the receiving Office and
- ☒ to the International Searching Authority (where the international search report has not yet been issued).
- ☒ the designated Offices (which have already been notified of the receipt of the record copy).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Céline Faust

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51603AWOM1XX	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/07711	International filing date (<i>day/month/year</i>) 13 October 1999 (13.10.99)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 14 October 1998 (14.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/48, 31/57		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☐ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 April 2000 (20.04.00)	Date of completion of this report 22 February 2001 (22.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07711

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

☒ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-19, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-16, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07711

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/07711

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12, 14-16	YES
	Claims	13 (see Box V)	NO

2. Citations and explanations

- 1) The subject matter of the claims is novel.
- 2) WO-A-96/02277, which represents the closest prior art, discloses complexes of gestagens with cyclodextrins (see page 2, lines 3 and 4). The gestagens are stabilized by complexation.

The subject matter of the present claims differs therefrom in that the gestagen is a 4,17-C₂-bridged steroid. Similar gestagens are disclosed by WO-A-96/20209 (see e.g. the compound on page 2, line 14).

Consequently, the problem to be addressed consists in stabilizing gestagens so bridged.

The solution to the problem consists in stabilizing bridged gestagens with cyclodextrins.

Since it is obvious to a person skilled in the art that gestagens so bridged may also be stabilized with cyclodextrins, the subject matter of Claims 1-16 does not involve an inventive step

- 3) The PCT Contracting States do not have uniform

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/07711

criteria for assessing the industrial applicability of Claim 13 in its present form. Patentability may depend on the wording of the claim. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/07711

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

Claim 13 relates to subject matter which, in the opinion of this authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). A report has therefore not be established concerning the **industrial applicability** of the subject matter of this claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51603AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/07711	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/10/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/10/1998
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

KOMBINATION AUS NORPREGNAN DERIVATEN UND CYCLODEXTRIN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 26 FEB 2001

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T15

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51603AWOM1XXOO-P	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/07711	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/10/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 14/10/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K47/48		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20/04/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Beeck, M Tel. Nr. +49 89 2399 8473 



I. Grundlag d s B richts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-16 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:



5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 13.

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 13 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung



Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-16
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-12, 14-16
	Nein: Ansprüche	13 siehe Abschnitt V

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

ABSCHNITT III:

Der Anspruch 13 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die **gewerbliche Anwendbarkeit** des Gegenstands dieses Anspruchs kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

ABSCHNITT V:

- 1) Der Gegenstand der Patentansprüche ist neu.
- 2) Nächstliegendes Dokument ist WO 96 02277, das Komplexe von Gestagenen mit Cyclodextrinen beschreibt (siehe S. 2, Zeilen 3 und 4). Durch die Komplexierung werden die Gestagene stabilisiert.

Davon unterscheidet sich der Gegenstand der Patentansprüche darin, dass das Gestagen ein 14,17-C₂-überbrücktes Steroid ist. Derartige Gestagene sind bereits aus dem Dokument WO 96 20209 bekannt, siehe zum Beispiel die Verbindung auf S. 2, Zeile 14.

Daraus ergab sich die Aufgabe, derartig überbrückte Gestagene zu stabilisieren.

Die Lösung der Aufgabe bestand darin, die überbrückten Gestagene mit Cyclodextrinen zu stabilisieren.

Da es für den Fachmann naheliegend ist, dass auch derartig überbrückte Gestagene mit Cyclodextrin zu stabilisieren sind, beruht der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 16 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

- 3) Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 13 gewerblich anwendbar ist, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

